



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Akute eitrige Meningitis beim Kind

Azzi, Tarik ; Belvedere, Marco ; Relly, Christa ; Nadal, David

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-126639>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

Originally published at:

Azzi, Tarik; Belvedere, Marco; Relly, Christa; Nadal, David (2016). Akute eitrige Meningitis beim Kind. Swiss Medical Forum, 16(41):854-860.

Prävention und Management einer unbehandelt letalen Erkrankung

Akute eitrige Meningitis beim Kind

Dr. rer. nat. Tarik Azzi^{a,b}, dipl. Arzt; Dr. med. Marco Belvedere^c; Dr. med. Christa Relly^{a,b};
Prof. Dr. med. David Nadal^{a,b}

^a Abteilung Infektiologie und Spitalhygiene, Universitäts-Kinderspital Zürich; ^b Forschungszentrum für das Kind (FZK), Universitäts-Kinderspital Zürich;

^c Kinderarztpraxis Witikon, Zürich

Es gibt kaum eine Krankheit beim Kind, vor der Eltern und Ärzte mehr Respekt haben als die Meningitis. Insbesondere fürchten sie deren eitrige, durch Bakterien verursachte Form wegen der möglichen invalidisierenden oder tödlichen Folgen. Weder Eltern noch Ärzte möchten deshalb diese Infektion verpassen, um eine optimale Behandlung zu ermöglichen.

Einleitung

Die akute eitrige Meningitis (AEM) entspricht einer Entzündung der Leptomeningen (Pia mater, Spatium subarachnoideum und Arachnoidea mater), die bei uns hauptsächlich durch drei Bakterienspezies (*Haemophilus influenzae* Typ b [Hib], *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae*) nach deren Überwindung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) verursacht wird.

Nach der Einführung von konjugierten Impfungen zu Beginn der 1990er Jahre, vorerst gegen Hib und später gegen Meningo- und Pneumokokken, ist die AEM seltener geworden [1]. Zahlenmässig überwiegt bei Kindern oder Jugendlichen in den Industrieländern die akute aseptische oder virale Meningitis (AVM), die 0,05% der Konsultationen in den pädiatrischen Notfallstationen ausmacht [2].

Diese Übersicht befasst sich mit der Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention der AEM beim Kind nach dem Neugeborenenalter. Die Meningitis bei Immundefekt, anatomischen Risikofaktoren oder Fremdkörpern (Schädelfrakturen, Hautdefekt bei Dermalsinus, Liquordrainage durch Shunt, Cochlea-Implantat) oder bei Tuberkulose wird hier nicht diskutiert.

Pathogenese und klinisches Bild

Ohne Antibiotikatherapie beträgt die Letalität der AEM 100%. Aus Tierexperimenten und Autopsien beim Menschen weiss man, dass die Pathogenese der AEM eine Serie von Bakterium-Wirt-Interaktionen darstellt [3]. Am Anfang steht die Kolonisierung des Nasopharynx durch ein invasives Bakterium, das durch eine Bakteriämie mit Überwindung der BHS den Subarachnoidalraum erreicht. Die Invasion des Zentralnervensystems (ZNS) *per continuitatem* bei Mastoiditis oder Sinusitis ist ein seltenerer Pathomechanismus. Auf-



grund der im Liquorraum fehlenden Immunkontrolle vermehrt sich das Bakterium ungehindert. Dessen entzündungsfördernde Produkte akkumulieren. Es erfolgt eine Entzündung der Leptomeningen mit erhöhter BHS-Permeabilität und Pleozytose durch Einwanderung vorwiegend polynukleärer Granulozyten. Besonders gefährdet für AEM durch bekapselte Hib, Meningo- und Pneumokokken sind Kinder <2 Jahren nach dem Verlust mütterlicher, diaplasentar erworbener Antikörper, da sie keine schützenden Antikörper gegen die Polysaccharide der Bakterienkapseln bilden können. Meningokokken weisen einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Adoleszentenalter auf, wenn naher Kontakt in Gruppen eine Übertragung erleichtert. Die Übertragung in grösseren Gruppen wird auch gefürchtet im Militärdienst und bei Pilgerreisen.



Tarik Azzi

Lange galt der Konsens, dass die initiale zerebrale Inflammation die resultierenden ZNS-Schäden (Hirnödeme, neurovaskuläre Komplikationen, Schädigung von Neuronen, Hippocampus und Innenohr) verursacht. Die Erprobung von antiinflammatorischen Kortikosteroiden vorgängig zur antibiotischen Therapie zeigte nur einen Vorteil bei AEM durch Hib [4], die nach Einführung der konjugierten Hib-Impfung praktisch verschwand [5]. Neue Studien weisen auf die direkte Rolle von Bakterientoxinen in der Entstehung der ZNS-Läsionen hin [6, 7].

Die AEM und die AVM unterscheiden sich klinisch im Frühstadium kaum. Die typischen Symptome und Zeichen der leptomeningealen Entzündung (Nackenschmerzen, Nackensteifigkeit, Kernig-Zeichen, Brudzinski-Zeichen) und des erhöhten intrakraniellen Drucks (Kopfschmerzen, Erbrechen) kommen vor allem bei Kindern >18 Monate vor (Tab. 1) [8]. Säuglinge mit AEM können sich mit einer unspezifischen Klinik präsentieren. Daher sollte man bei Säuglingen mit Fieber, Hypothermie, Lethargie, Irritabilität, Berührungsempfindlichkeit, vorgewölbter Fontanelle, Trinkschwäche oder Erbrechen differentialdiagnostisch eine AEM immer in Betracht ziehen.

Prospektive Studien bei Kindern zeigen, dass weder einzelne Symptome oder Zeichen noch Kombinationen klinischer Parameter den Ausschluss einer AEM erlauben [9]. Fehlen von Fieber oder erhöhten Entzündungswerten schliessen eine AEM nicht aus. Kinderärzte und Hausärzte sollten als ärztliche Grundversorger der Kinder deshalb auch bei gleichzeitigen respiratorischen oder abdominellen Symptomen eine tiefe Schwelle für die Verdachtsdiagnose AEM beibehalten. Bewusstseinsstörung, Krampfeignisse, Hörverlust und fokale Ausfälle deuten auf eine mög-

liche Gewebsschädigung im ZNS hin. Petechien und Purpura sind zwar suggestiv für eine Meningokokkeninfektion, können aber auch bei invasiven Infektionen mit Pneumokokken auftreten. Ein Kreislaufschock als Manifestation der fulminanten Sepsis [10] kann jederzeit auftreten.

Management und Diagnostik

Jedes Kind mit Verdacht auf Meningitis muss rasch einer Kindernotfallstation zugewiesen werden. Der Transport soll bei Verdacht auf AEM wegen der möglichen Komplikationen wie Kreislaufschock, Atemstillstand, Krämpfen etc. mit Ambulanz und ärztlicher Begleitung erfolgen [11]. Bei zu erwartenden Transportverzögerungen soll die erste Gabe der antibiotischen Therapie (Ceftriaxon i.v. oder i.m. [Rocephin®] 100 mg/kg 1× täglich, maximal 4 g) vor Ort erwogen werden [11]. Nach der ersten Beurteilung durch das Notfallteam und bei fehlenden absoluten Kontraindikationen muss eine Lumbalpunktion (LP) vor der Verabreichung der antibiotischen Therapie durchgeführt werden. Die

Jedes Kind mit Verdacht auf Meningitis muss rasch einer Kindernotfallstation zugewiesen werden, und zwar mit Ambulanz und ärztlicher Begleitung.

Befunde der LP können eine erste Unterscheidung der AEM von der AVM sowie die Identifizierung des ursächlichen Erregers und dessen Antibiotikaempfindlichkeit ermöglichen. Absolute Kontraindikationen für eine LP sind im Kindesalter selten. Zu nennen sind vor allem die kardiopulmonale Instabilität oder Bewusstseinsstörung (Glasgow Coma Scale <13; Tab. 2) [12]. Im Fall einer Zeitverzögerung der LP müssen umgehend Blutkulturen abgenommen und eine empirische antibiotische Therapie begonnen werden.

Bei Verdacht auf Hirndruck soll anschliessend eine Computertomographie (CT) des Neurocraniums durchgeführt werden. Ein normaler CT-Befund schliesst einen akuten Hirndruck nicht aus. Die befürchtete iatrogene Einklemmung der Medulla oblongata beim Kind ohne zerebrale Raumforderung ist eine Rarität [13].

Der Beginn der antibiotischen Therapie vor Durchführung einer LP kann das Wachstum von Bakterien in der Liquorkultur vereiteln. Sie können dann aber meistens aus der Blutkultur oder mittels PCR oder Antigennachweis aus dem Liquor identifiziert werden.

Das zelluläre und chemische Liquorprofil spielt eine wichtige Rolle im initialen Management des Patienten mit Meningitisverdacht, da es wegen des guten prädik-

Tabelle 1: Relative Häufigkeit der Symptome und klinischen Zeichen der akuten eitrigen Meningitis bei Spitaleintritt (in %) bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen (adaptiert nach [8]).

	Säuglinge	Kinder	Erwachsene
Kopfschmerzen	n.u.	15–92	31–87
Fieber	34–98	88–97	42–97
Meningismus	9–54	40–84	50–88
Vorgewölbte Fontanelle	14–42	n.u.	n.u.
Bewusstseinsstörung	34–79	53–83	32–91
Koma	1–40	7–11	11–19
Krampfanfälle	16–62	19–41	5–21
Fokale neurologische Ausfälle	4–16	8–34	10–42
Hirnnervenausfälle	10	10	10–21
Hörverlust	n.u.	23–34	9

Abkürzung: n.u. = nicht untersuchbar

Tabelle 2: Modifizierte Glasgow Coma Scale für Kinder (adaptiert nach [12]).

Funktion	Score	>1 Jahr	<1 Jahr	
Augenöffnen	4	Spontan	Spontan	
	3	Auf Anruf	Auf Schreien	
	2	Auf Schmerz	Auf Schmerz	
	1	Fehlend	Fehlend	
		>1 Jahr	<1 Jahr	
Beste motorische Antwort	6	Führt Befehle aus	Spontanbewegungen	
	5	Gut orientierte Reaktion	Gut orientierte Reaktion	
	4	Zurückziehen auf Schmerz	Zurückziehen auf Schmerz	
	3	Flexion auf Schmerz	Flexion auf Schmerz	
	2	Extension auf Schmerz	Extension auf Schmerz	
	1	Fehlend	Fehlend	
		>5 Jahren	1–5 Jahre	<1 Jahr
Beste verbale Antwort	5	Orientiert	Verständliche Worte	Plappern
	4	Verwirrt	Unverständliche Worte	Tröstbares Weinen
	3	Unzusammenhängende Worte	Andauerndes untröstbares Weinen	Andauerndes untröstbares Weinen
	2	Unverständlich	Stöhnen	Stöhnen
	1	Fehlend	Fehlend	Fehlend

tiven Werts häufig die Differenzierung zwischen AVM und AEM ermöglicht. Die AEM ist häufiger mit einer deutlichen polynukleären Pleozytose (>1000 Zellen pro Mikroliter, >50% polynukleäre Leukozyten) assoziiert als die AVM. Die Pleozytose kann bei fulminanter AEM fehlen. Die Konzentrationswerte von Glukose und Eiweiss im Liquor können weitere Hinweise auf die

infektiöse Ätiologie liefern, da bei AEM meistens eine tiefe Glukose (Liquor/Blut-Ratio <60%) und ein erhöhtes Eiweiss (>0,5 g/l) vorliegen. Gramfärbung (Abb. 1) und Kultur bleiben Goldstandard der ätiologischen Diagnose einer AEM. Der Nachweis von Bakterienantigen durch Latex-Agglutination oder spezifischer bakterieller DNA durch Real-time PCR ermöglichen dank der hohen Sensitivität und Spezifität die ätiologische Diagnose bei fehlendem Wachstum von Bakterien in der Liquorkultur. Bei AEM durch Pneumo- oder Meningokokken kann die Charakterisierung des Bakterienstamms in einem nationalen Referenzlabor veranlasst werden, um die Epidemiologie oder ein mögliches Impfversagen [14] festzuhalten. Bei hochgradigem Verdacht auf AEM mit negativen Untersuchungen kann als letzter Schritt der Liquor mit einer bakteriellen Breitspektrum-PCR getestet werden [15], die bei erfolgreicher Amplifikation von bakterieller DNA eine Identifizierung des Erregers durch Sequenzierung ermöglicht.

Unterschiedliche Scores («clinical prediction rule») sollen die Identifizierung von Patienten mit Pleozytose und einem sehr geringen Risiko für eine AEM, bei denen auf eine antibiotische Therapie und/oder auf eine stationäre Aufnahme verzichtet werden kann, vereinfachen. Der «Bacterial Meningitis Score» ergab die besten Ergebnisse [16], ist aber bisher nicht prospektiv untersucht [17]. Das Fehlen aller Hochrisikokriterien (Tab. 3) macht eine AEM sehr unwahrscheinlich (Risiko <0,1%). Kinder mit Meningitis und Nachweis von Enteroviren im Liquor mittels PCR haben ein sehr niedriges Risiko für eine gleichzeitige bakterielle Me-

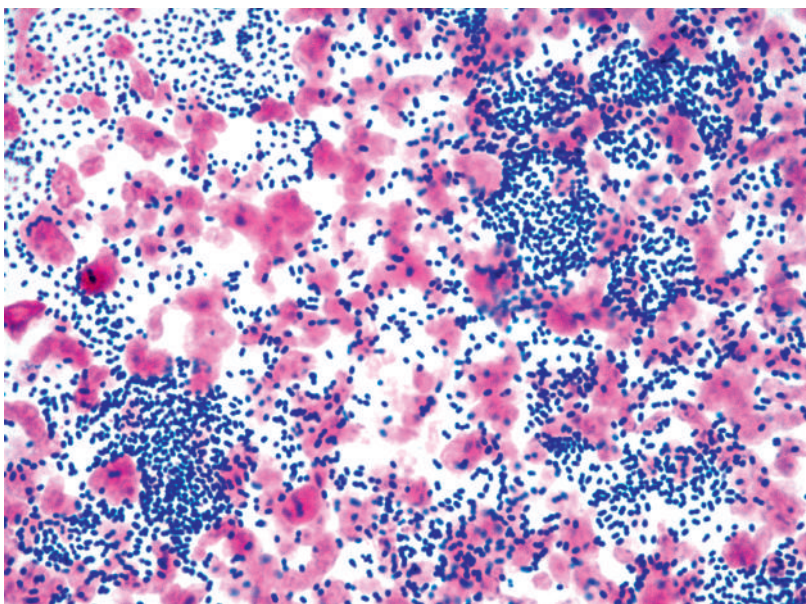


Abbildung 1: Grampräparat von Liquor mit Pneumokokken und polynukleärer Pleozytose. Nachweis von zahlreichen grampositiven Diplokokken (blau) und polynukleären Leukozyten (pink) im Liquor eines einjährigen Knaben mit Pneumokokkenmeningitis. (Mikroskopie mit 100x-Vergrößerung). Quelle: Infektionslabor Universitäts-Kinderspital Zürich.

Tabelle 3: Hochrisikokriterien des «Bacterial Meningitis Score». Patienten werden als sehr niedriges Risiko (<0,1%) für eine eitrige Meningitis eingestuft, wenn alle 5 Hochrisikokriterien fehlen.

1	Bakteriennachweis in Gram-Färbung des Liquors
2	Polynukleäre Pleozytose >1000/μl
3	Eiweiss >0,8 g/l im Liquor
4	Neutrophile >10 G/l im Blutbild
5	Krampfereignis vor oder bei Eintritt

ningitis [18]. Solche laborbasierte Scores können beim Beurteilungsprozess eine gewisse Orientierung bringen, ersetzen aber nicht die wiederholte klinische Einschätzung des Patienten.

Therapie der eitrigen Meningitis

Bei Verdacht auf AEM stellt – nach kardiopulmonaler Stabilisierung gemäss PALS («pediatric advanced life support») und LP – der rasche Beginn einer intravenösen empirischen Antibiotikatherapie die höchste Priorität des Managements dar. Bei Erwachsenen geht die Verzögerung der Therapie mit erhöhter Letalität einher [19–20].

Das Antibiotikum muss die BHS überwinden und gegen die im pädiatrischen Alter häufigsten Erreger (Pneumokokken, Meningokokken und Hib) bakterizid wirken, um den Liquor rasch zu sterilisieren. Dazu muss das Antibiotikum eine wirksame Konzentration im Subarachnoidalraum erreichen, die durch die bei AEM erhöhte BHS-Permeabilität begünstigt wird. Hydrophile bakterizide Antibiotika wie Betalaktame und Vancomycin zeigen bei verminderter oder fehlender Entzündung der Leptomeningen deutlich reduzierte Liquorgängigkeit [21]. Schweizweit wird

Schweizweit wird bei Kindern >1 Monat vorwiegend Ceftriaxon als empirische Monotherapie der eitrigen Meningitis für mindestens sieben Tage eingesetzt.

bei Kindern älter als einen Monat vorwiegend das Drittgeneration-Cephalosporin Ceftriaxon als empirische Monotherapie der eitrigen Meningitis für mindestens sieben Tage eingesetzt. Pneumokokken mit intermediärer Empfindlichkeit oder Resistenz gegen das Ceftriaxon machen in der Schweiz nur 2–3% der untersuchten Isolate aus (anresis.ch; Datenbank 2012 bis 2014). Zur Vermeidung von Therapieversagern [22] haben einzelne Kinderkliniken gemäss lokalen epi-

miologischen Daten die empirische Antibiotikatherapie der AEM mit Vancomycin ergänzt. Dieses Glykopeptidantibiotikum wirkt gegen Penicillin-nicht-sensible Pneumokokken, benötigt aber aufgrund seiner geringen und unvorhersehbaren Liquorgängigkeit hohe systemische Konzentrationen, die bei möglicher Nephrotoxizität das Management von schwer kranken Kindern behindern kann. Die antibiotische Therapie soll, falls nötig, gemäss Befund der Gramfärbung, Kultur und Antibiotogramm angepasst werden.

Die pädiatrische Todesfallrate («case fatality rate») der AEM wurde in Industrieländern auf 5–10% gesenkt [23]. Persistierende neurologische Folgeschäden treten weiterhin bei 20% der Überlebenden auf. Beunruhigend ist die fehlende merkliche Abnahme des Risikos von Hörverlust, kognitiver Beeinträchtigung und Verzögerung der psychomotorischen Entwicklung über die letzten 30 Jahre [24]. Prospektive Langzeitstudien bei Kindern mit AEM haben zahlreiche prognostische Faktoren für einen schweren Verlauf identifiziert [25]. Eine Bewusstseinsstörung mit Glasgow Coma Scale <13 (Tab. 2) ist mit einer erhöhten Letalität und einem vermehrten Risiko für neurologische invalidisierende

Bei fehlender Evidenz eines therapeutischen Vorteils und bei möglicher Schädigung der Hirnareale der Gedächtnisbildung wird von Dexamethason als Zusatztherapie bei Kindern abgeraten, ausser sie sind nicht gegen Hib geimpft.

Spätfolgen assoziiert [26]. Die fulminante AEM mit einer Anamnese von weniger als 24 Stunden bei Spitaleintritt ist mit einer schlechteren Prognose verknüpft als die subakute Form [27]. Der Nachweis von Pneumokokken im Liquor sowie eine tiefe Liquor-Blut-Glukose-Ratio erhöhen das Risiko für Hörverlust. Diese Komplikation der AEM ist häufiger bei Pneumokokken (ca. 31%) [28] als bei Meningokokken (ca. 11%) [29] oder Hib (ca. 7%) [30]. Die antiinflammatorische Zusatztherapie mit Dexamethason i.v. mit oder kurz vor der ersten Antibiotikadosis führt nur bei Hib-Meningitis zur signifikanten Reduktion der Hörverlustsrate und hat keinen positiven Einfluss auf die Letalität [31]. Dexamethason bei Pneumokokkenmeningitis (PM) beim Kind ist im Gegensatz zum Erwachsenen [32] umstritten. Dexamethason führt in experimenteller PM bei jungen Ratten zu einer Zunahme der neuronalen Apoptose im Hippocampus und zu ausgeprägteren Lernstörungen [33]. Bei fehlender Evidenz eines therapeutischen Vorteils und bei möglicher Schädigung der Hirnareale der Gedächtnisbildung raten wir von Dexa-

Tabelle 4: Umgebungsprophylaxe bei invasiver Meningokokkenkrankung (IME).

a) Definitionen	
Sicherer Fall	Wachstum von <i>N. meningitidis</i> in der Kultur aus Material, das normalerweise steril ist.
Wahrscheinlicher Fall	1. Mit IME vereinbare Klinik und indirekter Nachweis von <i>N. meningitidis</i> (Gram, PCR oder Immunagglutination). 2. Polynukleäre Meningitis mit Purpura 3. Waterhouse-Friderichsen-Syndrom
Verdachtsfall	Klinischer Verdacht auf IME ohne direkten oder indirekten Hinweis auf den Keim. Keine Hinweise auf einen Infekt, der durch Pneumokokken (HNO- oder Atemwegserkrankung) oder einen anderen Keim bedingt sein könnte.
b) Dosierung der Chemoprophylaxe	
Erwachsene	Ciprofloxacin 1x 500 mg p.o. Rifampicin 600 mg p.o. alle 12 Stunden während 2 Tagen Ceftriaxon 1x 250 mg i.m. oder Kurzinfusion i.v.
Kinder ≤14 Jahren	Rifampicin 10 mg/kg p.o. alle 12 Stunden während 2 Tagen Ceftriaxon 1x 125 mg i.m. oder Kurzinfusion i.v. (falls >50 kg: 1x 250 mg) Wenn keine andere Möglichkeit: Ciprofloxacin 1x 10 mg/kg
Säuglinge <1 Monat	Rifampicin 5 mg/kg p.o. alle 12 Stunden während 2 Tagen Ceftriaxon 1x 125 mg i.m. oder Kurzinfusion i.v.
Schwangerschaft, Stillzeit	Ceftriaxon 1x 250 mg i.m. oder Kurzinfusion i.v.

methason bei Kindern ab, ausser sie sind nicht gegen Hib geimpft. Der Nutzen anderer Zusatztherapien (hyperosmolares Glycerol, Fiebersenkung, induzierte Hypothermie) konnte in prospektiven Studien nicht bestätigt werden [34]. Neue Therapieoptionen wie zum Beispiel die Hemmung bestimmter Anteile der Immunreaktion im ZNS (Leukozyteneinwanderung in den Liquor, Komplement, Zytokine, Matrix-Metalloproteinasen), der Einsatz von nicht bakteriziden Antibiotika und die Neuroprotektion werden gegenwärtig in Tiermodellen erforscht [33, 35].

Umgebungsprophylaxe

Eine Chemoprophylaxe nach engem Kontakt mit AEM-Patienten ist nur im Zusammenhang mit invasiver Meningokokkenkrankung (IME) indiziert [36], da das Risiko eines sekundären IME-Falls im gleichen Haus-

halt 1500-fach höher ist als in der Bevölkerung. Bei sicheren und wahrscheinlichen Fällen sowie bei Verdachtsfällen von IME (Tab. 4a) ist eine antibiotische Prophylaxe (Tab. 4b) sowie eine Impfung bei engen Kontaktpersonen indiziert. Bei unbekannter Serogruppe oder nachgewiesener Serogruppe C wird ab 2 Monaten der Meningokokken-Konjugatimpfstoff gegen die Serogruppe C (MCV-C) angewendet. In Ausnahmefällen (bestimmte Herkunft, Nachweis von Serogruppe A, W135 oder Y) wird die konjugierte quadrivalente Impfung MCV-ACWY eingesetzt [35]. Diese postexpositionelle Prophylaxe betrifft primär die Haushaltsangehörigen, die zehn Tage vor bis 24 Stunden nach dem Therapiebeginn engen Kontakt mit dem Indexpatienten hatten, und muss innert 48 Stunden nach Diagnosestellung und spätestens zehn Tage nach letztem Kontakt eingeleitet werden. Das medizinische Personal ohne direkten Kontakt mit nasopharyngealen Sekretionen (Reanimation, Intubation) benötigt keine postexpositionelle Prophylaxe. Bei Besuch einer Krippe oder Schule muss nur bei sicheren oder wahrscheinlichen IME-Fällen eine Umgebungsprophylaxe in der Kindereinrichtung in die Wege geleitet werden. Ein IME-Fall ist meldepflichtig und muss mit dem kantonsärztlichen Dienst abgesprochen werden. Die aktuellste Empfehlung für die Umgebungsprophylaxe bei IME in der Schweiz wurde 2001 im BAG Bulletin veröffentlicht [36].

Impfschutz

Das Fehlen von spezifischen Antikörpern gegen die bekapselten Hib, Meningokokken oder Pneumokokken stellt einen wichtigen Risikofaktor für die AEM dar. Kinder in den ersten zwei Lebensjahren bilden ungenügend Antikörper und kein immunologisches Gedächtnis gegen die Kapselpolysaccharide dieser Bakterien. Durch die Konjugation der Polysaccharide an Proteine (konjugierte Impfungen) gelang es, auch in dieser Altersklasse eine optimale T-Zell-abhängige Immunantwort zu erzielen. Die konjugierten Impfungen sind im Schweizer Impfplan integriert (Tab. 5). Sie sind

Tabelle 5: Empfohlene konjugierte Impfungen gegen bekapselte Bakterien (gemäss Schweizer Impfplan):

Konjugierte Impfungen gegen *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib), Meningokokken Serogruppe C (MCV-C) und Pneumokokken Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F (PCV13).

Impfung	Einführungsjahr	Anzahl Dosen	Alter	Nachholimpfung	Alter	Handelsnamen
Hib	1991	4	2, 4, 6 und 15–24 Monate	Bis 5 Jahre		Infanrix® und Pentavac® Hiberix® (monovalent)
MCV-C	2006	2	12–15 Monate und 11–15 Jahre	1. Dosis: bis 5 Jahre 2. Dosis: bis 20 Jahre		Menjugate® und Neis-Vac-C®
PCV13	2011	3	2, 4 und 12 Monate	Bis 5 Jahre		Prevenar 13®

Korrespondenz:
Dr. rer. nat. Tarik Azzi,
dipl. Arzt
Abteilung Infektiologie
und Spitalhygiene
Kinderspital Zürich –
Eleonorenstiftung
Steinwiesstrasse 75
CH-8032 Zürich
Tarik.Azzi[at]kispi.uzh.ch

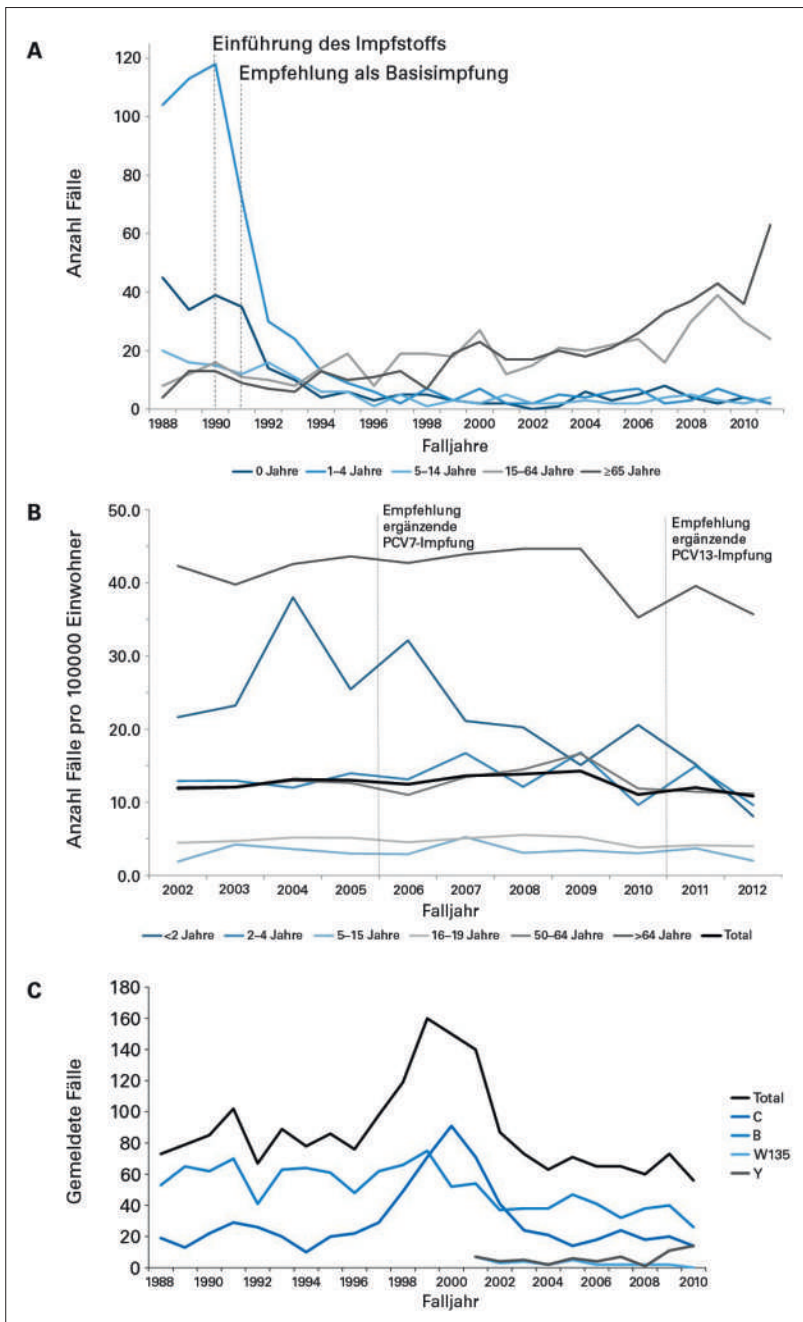


Abbildung 2: Inzidenz der invasiven Erkrankungen durch (A) *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib), (B) Pneumokokken und (C) Meningokokken in der Schweiz (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Bundesamtes für Gesundheit BAG).

A) Jährliche Inzidenzen 1988–2010 der invasiven Hib-Erkrankungen pro 100 000 Einwohner nach Altersgruppe. Die konjugierte Hib-Impfung wurde 1990 in der Schweiz eingeführt und wird seit 1991 als Basisimpfung empfohlen (Bull. BAG 37/2013 S. 636, Abbildung 1: Altersspezifische Fallzahlen und Inzidenz invasiver *H. influenzae* Erkrankungen [5]).

B) Jährliche Inzidenzen 2002–2012 der invasiven Pneumokokkenerkrankungen pro 100 000 Einwohner nach Altersgruppe. Die erste konjugierte Pneumokokkenimpfung (heptavalent PCV7) wurde 2006 in der Schweiz als Impfung eingeführt. Seit 2011 wird die PCV13-Impfung als Impfung empfohlen (Bull. BAG 4/2014 S. 42, Abbildung 1: Altersspezifische Inzidenz invasiver Pneumokokkenerkrankungen [39]).

C) Jährliche Inzidenzen 1988–2010 der invasiven Meningokokkenerkrankungen pro 100 000 Einwohner nach Serogruppe (B, C, W135, Y). Die konjugierte Meningokokken-Impfung gegen Serogruppe C (MCV-C) wird seit 2006 in der Schweiz als Impfung empfohlen (Bull. BAG 34/2011 S. 712, Abbildung 1: Anzahl Fälle invasiver Meningokokkenerkrankungen, nach Serogruppe [37]).

unglücklich als «ergänzende Impfungen» bezeichnet, was ihre Propagation erschwert. Bei geimpften Kindern haben sie zu einer Abnahme der invasiven Erkrankungen durch Impfsertypen geführt (Abb. 2). Ebenfalls eine Abnahme wurde unter nicht geimpften Erwachsenen festgestellt (Herdimmunität). Sie wird mit einer verminderten Kolonisierungsrate mit Impfsertypen im Nasopharynx erklärt.

Haemophilus influenzae Typ b

Die Inzidenz der invasiven Hib-Erkrankungen bei Kindern unter 5 Jahren ist in der Schweiz nach der Einführung der konjugierten Hib-Impfung (Tab. 5) vor mehr als 20 Jahren 40-fach gesunken (Abb. 2A). Die invasive Hib-Erkrankung betrifft nun zunehmend Erwachsene über 65 Jahre [5].

Pneumokokken

Die AEM durch Pneumokokken (PM) ist im Vergleich zu derjenigen durch andere Bakterien mit einer erhöhten Letalität assoziiert [23]. Die Einführung der 7-valenten konjugierten Pneumokokkenimpfung (PCV7) führte in den USA bei Kindern unter 2 Jahren zur Reduktion der Inzidenz von PM durch Impfsertypen um 75% [38]. In der Schweiz wurde der gleiche Trend bei invasiver Pneumokokkenerkrankung durch Impfsertypen beobachtet (Abb. 2B) [39]. Die neue 13-valente konjugierte Pneumokokkenimpfung (PCV13; Tab. 5) verfügt über eine breitere Abdeckung (13 der 90 Serotypen) und sollte künftig zu einem breiteren Impfschutz führen.

Das Phänomen des Serotypersatzes («serotype replacement») wurde in verschiedenen Ländern nach PCV7 beobachtet [40], was sich durch einen vermehrten Anteil der Nicht-Impfsertypen bei abnehmender Gesamtinzidenz der AEM äussert.

Meningokokken

Die IME kommen häufiger bei Kindern unter 12 Monaten vor [37] und sind in der Schweiz hauptsächlich durch die Serogruppen (B, C und Y) verursacht. Die Einführung der konjugierten Impfung gegen die Serogruppe C (MCV-C) in England führte zu einer Inzidenzabnahme dieser Serogruppe um 97% [41].

Die MCV-C-Impfung wird im Schweizerischen Impfplan aufgrund der geringen Anzahl von IME durch Serogruppe C im Säuglingsalter (in den letzten zehn Jahren <3 Fälle/Jahr) und der zusätzlichen drei Impfdosen im ersten Lebensjahr erst ab 12 Monaten empfohlen.

In der Schweiz weisen 75% der Kinder unter 5 Jahren mit IME die Serogruppe B auf [37], für die in der Schweiz noch keine Impfung zugelassen ist.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Diagnose der Meningitis beim Kind ist schwierig und muss bei Verdacht mittels Lumbalpunktion erzwungen oder ausgeschlossen werden.
- Die rasche antibiotische Therapie der akuten eitrigen Meningitis ist massgebend. Der jederzeit mögliche Kreislaufschock, Krämpfe und Atemstillstand müssen in Betracht gezogen und ein begleiteter Transport mit der Ambulanz in eine Kinderklinik organisiert werden. Bei Verzögerung des Transports soll die Verabreichung der antibiotischen Therapie (Ceftriaxon i.v. oder i.m. [Rocephin®], 100 mg/kg 1x täglich, max. 4 g) vor Ort erwogen werden.
- Trotz einer optimalen antibiotischen Therapie erleiden Kinder, die eine akute eitrige Meningitis überleben, in 20% der Fälle neurologische Spätfolgen; am häufigsten nach Pneumokokkenmeningitis, bei der eine Zusatztherapie mit Dexamethason keine Vorteile bringt.
- Die antibiotische Umgebungsprophylaxe ist bei invasiven Erkrankungen durch Meningokokken zu verordnen.
- Konjugierte Impfungen gegen *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib), Meningokokken Serogruppe C (MCV-C) und Pneumokokken (PCV13) haben zur Reduktion der Inzidenz der akuten eitrigen Meningitis durch Impfsertypen geführt. Eine Nachholimpfung ist bis zum Alter von 5 Jahren und für die 2. Dosis MCV-C bis zum Alter von 20 Jahren empfohlen. Die Einführung neuer konjugierter Impfungen gegen zusätzliche Serotypen könnte die gesamte Inzidenz der akuten eitrigen Meningitis weiter senken.

Ausblick

Die Impfung ist die beste Massnahme gegen AEM, eine Erkrankung, die noch heute bei einem von fünf betroffenen Kindern invalidisierende Spätfolgen hinterlässt. Gerade weil die Diagnose nicht immer so zielsicher gestellt werden kann und die Morbidität und Letalität erheblich sind, muss dies immer wieder den betreuenden Ärzten in Erinnerung gerufen werden, damit die Impfung mit fester Überzeugung auch den Eltern nahegelegt werden kann.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Bildnachweis

Schmuckbild S. 854: © James Crawford | Dreamstime.com

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur

- 1 McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *The Lancet*. 2012;380(9854):1703–11.
- 2 Nigrovic LE, Fine AM, Monuteaux MC, Shah SS, Neuman MI. Trends in the Management of Viral Meningitis at United States Children's Hospitals. *Pediatrics*. 2013;131(4):670–6.
- 3 Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(1):32–42.
- 4 Havens PL, Wendelberger KJ, Hoffman GM, Lee MB, Chusid MJ. Corticosteroids as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of clinical trials. *Am J Dis Child*. 1989;143(9):1051–5.
- 5 Invasive H. influenzae Erkrankungen 1988–2011. *Bull BAG*. 2013(37):635–9.
- 6 Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(3):557–91.
- 7 Koedel U, Klein M, Pfister HW. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(3):217–23.
- 8 Kim KS. Bacterial Meningitis Beyond The Neonatal Period. In Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Elsevier/Saunders; 2014.
- 9 Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. -Clinical -features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics*. 2010;126(5):952–60.
- 10 Castellanos-Ortega A, Delgado-Rodriguez M. Comparison of the performance of two general and three specific scoring systems for meningococcal septic shock in children. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2967–73.
- 11 Visintin C, Muggleston MA, Fields EJ, Jacklin P, Murphy MS, Pollard AJ. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;340:c3209.
- 12 Vernet O, Lutz N, Rillet R. Betreuung des kindlichen Schädelhirntrauma. *Paediatrica*. 2004;15(4):43–47.
- 13 Oliver WJ, Shope TC, Kuhns LR. Fatal lumbar puncture: fact versus fiction-an approach to a clinical dilemma. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):e174–6.
- 14 Godot C, Levy C, Varon E, Picard C, Madhi F, Cohen R. Pneumococcal Meningitis Vaccine Breakthroughs and Failures After Routine 7-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Children in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(10):e260–3.
- 15 Srinivasan L, Pisapia JM, Shah SS, Halpern CH, Harris MC. Can broad-range 16S ribosomal ribonucleic acid gene polymerase chain reactions improve the diagnosis of bacterial meningitis? A systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2012;60(5):609–20 e2.
- 16 Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, -Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA*. 2007;3(297):52–60.
- 17 Ostermayer DG, Koyfman A. Can a Clinical Prediction Rule Reliably Predict Pediatric Bacterial Meningitis? *Ann Emerg Med*. 2015;66(2):123–4.
- 18 Nigrovic LE, Malley R, Agrawal D, Kuppermann N. Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of P. Low risk of bacterial meningitis in children with a positive enteroviral polymerase chain reaction test result. *Clin Infect Dis*. 2010;51(10):1221–2.
- 19 Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2006;34(11):2758–65.
- 20 Glimåker M, Johansson B, Grindborg Ö, Bottai M, Lindquist L, Sjölin J. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1162–9.
- 21 van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380(9854):1693–702.
- 22 John CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1994;18(2):188–93.
- 23 Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, Goldacre MJ. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, and Streptococcus pneumoniae in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(5):397–405.
- 24 Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):317–28.
- 25 de Jonge RC, van Furth AM, Wassenaar M, Gemke RJ, Terwee CB. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infect Dis*. 2010;10:232.
- 26 Roine I, Peltola H, Fernandez J, Zavala I, Gonzalez Mata A, Gonzalez Ayala S, et al. Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1248–52.
- 27 Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, Peltola H. Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet*. 1991;338(8764):406–9.
- 28 Arditi M, Mason EO, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schutze GE, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics*. 1998;102(5):1087–97.
- 29 Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, Barson WJ, Halasa NB, Byington CL, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics*. 2006;118(4):e979–84.
- 30 Dodge PR, Davis H, Feigin RD, Holmes SJ, Kaplan SL, Jubelirer DP, et al. Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 1984;311(14):869–74.
- 31 Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *The Cochrane Library*. 2015(9).
- 32 de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1549–56.
- 33 Liechti FD, Grandgirard D, Leib SL. Bacterial meningitis: insights into pathogenesis and evaluation of new treatment options: a perspective from experimental studies. *Future Microbiol*. 2015;10(7):1195–213.
- 34 van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380(9854):1693–702.
- 35 Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(3):557–91.
- 36 Prävention von invasiven Meningokokkeninfektionen. *Bull BAG*. 2001;46:893–901.
- 37 Aktualisierung der Impfempfehlungen gegen Meningokokken: Einführung eines quadrivalenten Konjugatimpfstoffs. *Bull BAG*. 2011;34:711–7.
- 38 Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on

- pneumococcal meningitis.
N Engl J Med. 2009;360(3):244–56.
- 39 Pneumokokkenerkrankungen. Bull BAG. 2014;4:41–8.
- 40 Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. Lancet. 2011;378(9807):1962–73.
- 41 Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccine: the experience in England and Wales. Vaccine. 2009;27 Suppl 2:B20–9.